

Über die Wirkung von
Nor-Androstenolonphenylpropionat-Durabolin
bei einem Fall von Osteoporose

von

CHRISTA SCHÖNER

Aus der Inneren Poliklinik der Universität München
Direktor Prof.Dr. S e i t z

ÜBER DIE WIRKUNG VON NOR- ANDROSTENOLON-
PHENYLPROPIONAT = DURABOLIN BEI EINEM FALL v.
OSTEOPEROSE.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
verfasst und einer hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von:
Christa Schöner aus
Bremen .



1958

Referent: Prof. Dr. Seitz
Dekan: Prof. Dr. Kolle
Tag der mündl. Prüfung: 18.12.58

Einführung

=====

Es ist bekannt, dass die Sexualhormone, insbesondere Androgene und Oestrogene neben ihren geschlechtsspezifischen Eigenschaften einen bedeutenden Einfluss auf den Eiweiss- und Mineralstoffwechsel haben.

In Bezug auf den Mineralstoffwechsel beobachtet man eine deutliche Retention von Calcium und Phosphaten sowie Einlagerung derselben in den Knochen und ausserdem einen günstigen Einfluss auf die Tätigkeit der Osteoplasten. Der bedeutende Einfluss auf den Eiweisstoffwechsel zeigt sich in der anabolen oder eiweisssparenden Wirkung.

Nun gehen aber bei den bisher therapeutisch verwendeten androgenen Hormonen, dem Testosteron selbst und seiner Derivate z.B. Methyltestosteron, Testosteronpropionat und Testosteronphenylpropionat die androgene und die Stoffwechselwirkung weitgehend parallel, was vom therapeutischen Standpunkt nicht erwünscht ist, weil man bei Ausnützung der anabolen Eigenschaften und der günstigen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels die starke geschlechtsspezifische Wirkung mit in Kauf nehmen musste. Es wurde deshalb nach Verbindungen gesucht, die vorwiegend stoffwechselwirksam und weniger sexualspezifisch sind.

Es wurden Stoffe geschaffen, die sich chemisch vom Testosteron ableiten, und die eine wesentlich intensivere Stoffwechsel- als Androgenwirkung besitzen.

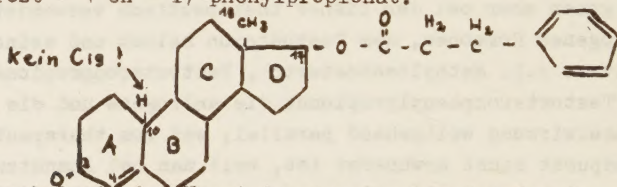
Der vorliegenden Arbeit liegen Versuche mit dem neu entwickelten Sexualsteroid 19-Nor-Androstenolonphenylpropionat zugrunde unter besonderer Berücksichtigung

seiner Wirkung auf den Calcium- und Stickstoff-Stoffwechsel. Das Mittel wird von der Firma Organon herausgegeben und ist unter dem Namen Durabolin im Handel.

Chemie des Nor-Androstenolonphenylpropionat " Durabolin"

Bei dem neu entwickelten Stoff Durabolin = Nor-Androstenolonphenylpropionat handelt es sich um ein Nor-Steroid, das sich vom Testosteronphenylpropionat ableitet. Der besondere und bedeutende Unterschied zu diesem und ähnlichen Steroiden liegt darin, dass Nor-Androstenolonphenylpropionat sich durch das Fehlen von CH_3 an C_{19} zwischen Ring A und B unterscheidet. (Nor- no radical, ohne Radikal). Die vollständige chemische Bezeichnung des Nor-Androstenolonphenylpropionat lautet folgendermassen :

19 - Nor - 17 beta-hydroxyd - 3 - keto - androst - 4 en - 17-phenylpropionat.



Pharmakologie des Nor-Androstenolonphenylpropionats.

Die pharmakologische Bedeutung des Nor-Steroides liegt darin, dass die androgene, virilisierende Wirkung im Gegensatz zum Testosteronpropionat ganz in den Hintergrund tritt, während der anabole, eiweissparende Effekt dominiert.

Nor-Androstenolonphenylpropionat beeinflusst nicht nur die Eiweissbilanz sondern ebenso die Calciumbilanz im positiven Sinne und hat so eine gute Wirkung auf das Skelettsystem. Ausserdem ist die Wirkungsdauer gegenüber den Testosteron-Abkömmlingen wesentlich verlängert.

Hinweise auf bisher erschienene Arbeiten über Norsterioide
=====

1953 wiesen Hershberger ¹⁾ und Mitarbeiter auf die 19-Nor-Verbindungen des Testosterons hin, die sich vom Testosteron durch das Fehlen der Methylgruppe am C 19 unterscheiden. Sie zeigen eine wesentlich intensivere Stoffwechsel- und Androgenwirkung.

Blasius, Käfer und Seitz ²⁾ stellten in ihren tierexperimentellen Untersuchungen mit Testosteronphenylpropionat verschiedenen Estern des Testosterons und mit Nor-Steroiden fest, dass das Zusammenwirken von der eiweissanabolischen mit der androgenen Wirkung des Testosterons eine Zunahme der kontraktilen Substanz der Herzmuskulatur bewirkt, dass aber diesergleiche Effekt auch den nicht oder minimal androgenen Nor-Steroiden zukommt.

Overbeck und de Visser ³⁾ prüften Nor-Testosteronphenylpropionat (Nor-TPP) bei kastrierten Ratten und verglichen die Wirkung mit der des Testosterons. Sie konnten zeigen, dass der eiweissanabole Effekt des Nor-TPP 4mal stärker ist als der des Testosteronphenylpropionats, und dass diese androgene, virilisierende Aktivität dagegen nur die Hälfte des TPP beträgt. Auch die Wirkungsdauer (gemessen an der Gewichtszunahme des levator ani der kastrierten Ratte) war verlängert.

Auch Barnes ⁴⁾ machte Versuche mit 19-Nor-Steroiden und verglich ihre Wirkungen mit denen des Testosteronpropionats. Er konnte feststellen, dass Testosteronpropionat einen geringen myotropischen Effekt hat, jedoch eine grosse androgene Wirkung. Bei den Versuchen mit 19-Nor-testosteron und seinen Estern tritt die androgene Wirkung zurück, während die myotropische stark zunimmt.

Die im Tierexperiment gemachten Erfahrungen mit Nor-TPP wurden von verschiedenen Autoren am Menschen probiert. Man verwendete Nor-TPP bei Erkrankungen wie Osteoporose und inoperablen Mamma-Carcinomen mit osteolytischen Knochenmetastasen, bei denen man mit Testosteron gute Erfolge gehabt hatte.

Van der Werff ⁵⁾ bemerkte bei Behandlung von Mamma-Carcinom mit Nor-Androstenololnphenylpropionat eine bedeutende Besserung des Allgemeinzustandes bei fast allen Patientinnen ohne virilisierende Nebenwirkungen.

Gerbrandy und Hellendoorn ⁶⁾ beschrieben, dass die bei Behandlung mit Testosteronpropionat häufig beobachtete Hyperkalcinurie und Anfachen der Skelettmetastasen bei Verabreichen von Nor-TPP nicht auftraten, sondern dass vielmehr das Skelett Calcium zurückhielt und der Calcium-Spiegel im Blut und Urin sanken. Auch bei Anwendung des Präparates in höheren Dosen fanden sie weniger virilisierende Nebenwirkungen als bei Testosteronpropionat.

Nowakowski und Parada ⁷⁾ erprobten Nor-TPP bei Patienten mit Osteoporose und bei solchen mit Mamma-Carcinom mit ausgeprägten Skelettmetastasen. Bei den hormonal bedingten Osteoporosen liess sich eindeutlicher proteinanaboler und Calcium-retinierender Effekt nachweisen. Damit sind besonders günstige Voraussetzungen für die Beeinflussung des gestörten Stoffwechsels gegeben. Ein guter Erfolg wurde ebenso bei Patientinnen mit Mamma-Ca bewirkt. Neben deutlicher Hebung des Allgemeinbefindens mit Gewichtszunahme und Schmerzfreiheit wurde ein deutlicher Rückgang der Calciausscheidung und Normalisierung des Rest-N beobachtet sowie vor allen Dingen eine Rückbildung bzw. Stillstand der Skelettmetastasen.

Das Mittel konnte über lange Zeit gegeben werden, da im Gegensatz zum Testosteron keine oder nur geringe Virilisierungserscheinungen auftraten.

Die häufig gemachte Beobachtung, dass der Organismus die Fähigkeit besitzt, androgene Hormone in oestrogene umzuwandeln, ist insofern von grossem Nachteil, da die Oestrogene die Eigenschaft besitzen, das Wachstum der Knochenmetastasen zu fördern, was sich in einer deutlichen Hypercalcinurie bemerkbar macht. Dorfman⁸⁾ wies darauf hin, dass eine Umwandlung der Nor-Steroide in Oestrogene garnicht oder viel langsamer verläuft als die bisher angewandten androgenen Hormone.

Dommelen⁹⁾ untersuchte die Wirkung von 19 - Nor - Testosteronphenylpropionat auf die Calciumausscheidung bei einer Patientin mit Mamma-Carcinom mit Skelettmetastasen. Er konnte einen deutlichen Calcium-renitierenden Effekt feststellen.

Bei der allgemeinen Cortison-Behandlung werden dem Organismus wichtige Mineralstoffe wie Calcium, Kalium, Phosphor und N entzogen. Gleichzeitig gehen wertvolle Eiweißstoffe verloren. Eine zuverlässige Stabilisierung des Eiweiß- und Mineralhaushalts bei der Cortison-Therapie erreichte Hartenbach^{10 11)} durch gleichzeitige Zufuhr von Sexualsteroiden. Er verwendete das 19-Nor-Steroid Durabolin, was sich bei 32 Patienten als gut wirksam erwies.

Ausserdem konnte derselbe Autor bei der prae- und postoperativen Behandlung durch Verabreichen von Durabolin (50 mg) eine Stabilisierung des Mineral- und Eiweiß-Haushaltes auf die Dauer von mindestens 14 Tage erreichen.

Jonxis und Maats ¹²⁾ verabreichten Nor-TPP bei untergewichtigen Kindern. Es erfolgte eine deutliche Gewichtszunahme und gleichzeitig wurde die N-Bilanz stärker positiv. Dabei wurden keine virilisierenden Nebenerscheinungen beobachtet.

Lambillon ¹³⁾ behandelte Patienten mit tropischer Asthenie mit Nor-TPP. Er konnte bei diesen Patienten im Durchschnitt eine Gewichtszunahme von 1 - 1 1/2 kg pro Woche feststellen.

Methodik

=====

Einer Patientin mit Osteoporose im Alter von 70 Jahren wurde Durabolin = Nor-Androstenolonphenylpropionat in einer Gesamtmenge von 150 mg als intramuskuläre Injektion verabreicht. Die Gesamtmenge wurde auf zwei Male verteilt. Als 1. Gabe erhielt die Patientin 50 mg Durabolin und nach 10 Tagen die zweite Injektion mit 100 mg.

Während der Behandlungszeit von 22 Tagen wurde die Wirkung des Mittels auf den N- und Calcium-Haushalt beobachtet. Es wurde der Stickstoff- und Calciumgehalt des Blutes^{x)} bestimmt und die Calcium- und Stickstoff-Bilanz ermittelt.

^{x)} Bei der Blutabnahme war die Patientin nüchtern.

Die Calcium-Bilanz wurde errechnet aus der Differenz der täglichen Calcium-Einfuhr, die wir aus der Kost der Patientin (nach Tabellen von Documenta Geigy errechneten) und der Calcium-Ausfuhr, die durch Bestimmung der täglichen Calciummenge im Stuhl und Urin ermittelt wurde.

1. Vorgehen bei der Calcium-Bestimmung im Blut

2 ccm Serum werden mit 2 ccm aqua bidest. versetzt. Dazu werden 1 ccm einer 4 %igen Ammoniumoxalatlösung zur Ausfällung des Calciums als Calciumoxalat gegeben. Dieses wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Am nächsten Tag zentrifugieren wir bei 3000 U/Min. 15 Minuten lang und saugen die überstehende Flüssigkeit ab. Dann wird zu dem Bodensatz 5 ccm einer 3% igen Ammoniumchloridlösung zugegeben und nach einigem Schütteln 15 Minuten bei 3000 U/Min zentrifugiert. Anschliessend wird die überstehende Flüssigkeit abgesogen. Dieser Vorgang wird zwecks "Waschung" 3 x wiederholt. Zu dem Bodensatz wird dann 2 ccm einer lnH_2SO_4 gegeben. Jetzt wird nach Erwärmen (1 Min.) in heissem Wasserbad gegen eine $\frac{\text{N}}{100}$ Kaliumpermanganatlösung titriert bis der Farbumschlag 2 Min. bestehen bleibt.

2. Vorgehen bei der Calcium-Bestimmung im Urin.

Nach Feststellung der gesamten Urinmenge eines Tages werden ca. 25 ccm Urin durch einen Kohlefilter 4 ccm des filtrierten Urins werden mit 1 ccm aqua verdünnt und mit 1 Tropfen einer 30 %igen Trichloressäure angesäuert. 1 ccm dieser Verdünnung (1 ccm entspricht einer Menge von 0,8 ccm Urin) wird mit 1 ccm aqua bidest. versetzt. Dann wird 1 ccm einer 4 %igen Ammoniumoxalatlösung hinzugefügt und über Nacht gelassen. Am nächsten Tag wird der gleiche Vorgang,

wie er bei der Calcium-Bestimmung im Blut angegeben ist, durchgeführt.

3. Calcium-Bestimmung im Faeces

Zunächst wird die Gesamtmenge des Faeces festgelegt.

Der Faeces wird mit aqua bidest. im Verhältnis 1 : 10 verdünnt und eine möglichst homogene Flüssigkeit hergestellt. Von dieser werden 10 ccm abgenommen und nochmals mit einer 5fachen Menge aqua bidest. verdünnt und unter Zugabe von konzentrierter Salpetersäure verascht. Der veraschte Rückstand wird durch Hinzufügen von konzentrierter Salzsäure und anschliessendem Verdampfen lassen und durch Zugabe von 30 %igem Wasserstoffsuperoxyd, die ebenso verdampft wird, gereinigt. Der Bodensatz wird nun in 1 n H_2SO_4 gelöst. Durch Ammoniak wird die entstandene Lösung alkalisch gemacht. Nun verläuft der chemische Vorgang weiter wie bei der Blut-Calcium-Bestimmung.

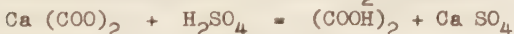
Darlegung der chemischen Vorgänge bei den quantitativen

Calcium-Bestimmungen im Blut, Urin und Faeces

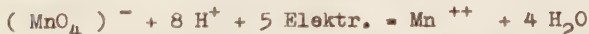
Calcium wird durch Hinzufügen von Ammoniumoxalat als Calciumoxalat gefällt. Um die freie Oxalsäure zu erhalten, die gegen Calciumpermanganat titriert wird, gibt man Schwefelsäure hinzu, die das Calcium in unlösliches Calciumsulfat überführt.

Die Oxalsäure wird oxydiert zu Kohlensäure und Wasser. Der hierbei verbrauchte Sauerstoff wird aus dem Sauerstoffdonator Kaliumpermanganat gewonnen.

Calcium wird als $\text{Ca}(\text{COO})_2$ gefällt.



KMnO_4 nimmt in saurer Lösung 5 Elektronen auf und dabei geht Mn vom 7-wertigen zum 2-wertigen Mangan über.



2 Mol KMnO_4 liefern 5 (O), mit denen 5 Mol Oxalsäure oxydiert werden können, die an 5 Mol Calcium gebunden waren.

2 KMnO_4 entsprechen 5 Mol Ca = 200 gr Calcium

2 Mol KMnO_4 liefern 5 (O) 2wertig, die n-Lösung KMnO_4 enthält also 1/5 Mol KMnO_4 .

1000 ccm n-Lösung KMnO_4 entsprechen 200 gr Calcium

1000 ccm n/100-Lösung KMnO_4 entsprechen 2 gr Calcium

1000 ccm n/100-Lösung KMnO_4 entsprechen 0,0002 gr Calcium
= 0,2 mg Calcium.

1. Chemisch-rechnerischer Ansatz für die Serum-Calcium-Bestimmung

mg-Calcium pro 100 ccm Serum = $50^{+}) \cdot x \cdot t \cdot 0,2 = x \cdot t \cdot 10$

($^{+}$) : Da man nur 2 ccm Serum bei der quantitativen Bestimmung nimmt, also $100 : 2 = 50$

x : verbrauchte ccm n/100 KMnO_4 vom Titer (%-Gehalt) t.)

2. Chemisch-rechnerischer Ansatz für die Calcium-Bestimmung im Urin.

mg-Ca / Gesamt-Urinmenge = $\frac{x \cdot t \cdot 0,2 \cdot M}{0,8^{+})} = \frac{x \cdot t \cdot M}{4}$

(M : Gesamt-Urinmenge eines Tages,

$^{+}$) : die durch Verdünnung des Urins erhaltene, untersuchte Urinmenge.)

3. Chemisch-rechnerischer Ansatz für die Calcium-Bestimmung im Faeces.

mg Ca / Gesamtstuhlmenge eines Tages

= $\frac{x \cdot t \cdot 0,2 \cdot m}{0,04^{+})} = \frac{x \cdot t \cdot m \cdot 5}{1}$

(m : Gesamt-Faecesmenge eines Tages

$^{+}$) : die durch Verdünnung erhaltene, untersuchte Stuhlmenge (2 ccm werden 50fach verdünnt),)

Die Stickstoff-Bilanz wurde bestimmt aus der Differenz zwischen der täglichen Stickstoff-Einfuhr (Die Kost der Patientin wurde bezügl. des Stickstoff- und Calcium-Gehaltes nach Tabellen von Documenta Geigy errechnet.) und der täglichen Stickstoffausfuhr, die aus der Ausscheidung von Stickstoff im Urin erhalten wurde.

Bestimmung des Stickstoff-Gehaltes im Blut

Um das Blut zu enteiweissen, werden 2 ccm Serum 16 ccm n/12 H_2SO_4 gegeben, dies wird 3 Minuten stehen gelassen und dann werden 2 ccm einer 10 %igen Natrium - wolframatlösung hinzugefügt und 5 Min. stehen gelassen. Jetzt filtriert man und verascht 5 ccm des Filtrates (=0,5 ccm Serum) mit 1 ccm 50 %iger Schwefelsäure. Dann werden 2 Tropfen Perhydrol hinzugefügt. Der Spezialveraschungskolben wird mit aqua dest. auf 35 ccm aufgefüllt und umgeschüttelt. 7 ccm hiervon versetzt man mit 3 cmm Neßler's Reagenz. Nach 10 Min. wird, nachdem zuerst die Eichkurve aufgestellt worden war, bei einer Wellenlänge von 436 des Eppendorf'schen Apparates abgelesen.

(Erhält man nach dem Veraschen kein klares Filtrat, so setzt man statt 1 ccm 50 %iger Schwefelsäure 1 ccm einer Sondermischung hinzu, die sich aus 300 ccm 85 %iger Phosphorsäure und 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure zusammensetzt , und die man 1 Woche zugedeckt stehen lässt. Die klare Flüssigkeit wird abgenommen und zu je 100 ccm dieser Mischung 10 ccm 6 %ige Kupfersulfatlösung u. 100 ccm aqua dest. gegeben.)

Aufstellung der Eichkurve

=====

4,716 g Ammoniumsulfat werden in 1 Ltr. 0,2 % H_2SO_4 gelöst. 1 ccm dieser Lösung enthält 1 mg Stickstoff = 100 mg %. Hiervon 5 ccm auf 100 ccm 0,2 % H_2SO_4 ergibt eine 5 %ige Lösung, d.h. 1 ccm enthält 0,05 mg Stickstoff. Jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, ccm der 5%igen Stickstofflösung (entsprechen 10 - 60 mg % Stickstoff) wurden mit je 1 ccm 50 %iger H_2SO_4 versetzt und auf 35 ccm aqua dest. aufgefüllt. 7 ccm dieser Lösung werden mit 3 ccm Neßler's Reagenz versetzt und nach 10 Minuten abgelesen.

Stickstoff-Bestimmung im Urin

=====

Nach Feststellung der Urinmenge eines Tages wird der Urin durch einen Kohlefilter gegeben. Das Filtrat verdünnt man im Verhältnis 1 : 10 mit aqua dest. und 0,1 ccm dieser Verdünnung werden weiter verarbeitet wie bei der Stickstoff-Bestimmung im Blut .

Ergebnisse nach Gabe von Nor - Androstenolonphenyl-
===== : : : : :
propionat = Nor - TPP (Durabolin)
=====

Wie die Kurve zeigt, lag die Calcium-Bilanz vor der intramuskulären Injektion von Nor-TPP zwischen - 1200 bis - 2400 mg. Nach der ersten Injektion von 50 mg Durabolin stieg die Calcium-Bilanz an und zwar bis zu Werten von + 79 mg. Nach einer zweiten Gabe von 100 mg Durabolin erreichte die Kurve Werte von + 720 mg.

Die Stickstoff-Bilanz wurde nach Gabe von Nor-TPP nur minimal im positiven Sinn verändert, wie aus der Kurve ersichtlich ist.

Es zeigte sich weiter, dass die Wirkung des Nor-TPP auf den Blut-Calcium-Gehalt nicht bedeutend war. Die Kurve weist einen geringen Abfall der Calciumwerte um etwa 1,2 mg % innerhalb von 3 Tagen auf, steigt aber schnell wieder an. Auch bei der zweiten Injektion sank der Calcium-Gehalt des Blutes nur gering ab und zeigte eine grosse Schwankungsbreite.

Der Stickstoff-Gehalt des Blutes stieg in unserem Falle langsam von 20 mg % auf 25 mg %. Bei wiederholter Gabe von Nor-TPP beobachteten wir einen weiteren geringen Anstieg des Stickstoff-Gehaltes im Blut auf 28 mg %. Dieser Wert blieb bestehen.

Diskussion

=====

Das Präparat Nor-Androstenolonphenylpropionat Nor-TPP = Durabolin ergab bei unserem Versuch einen positiven Einfluss auf den Calcium- und Stickstoff-Gehalt. Die Kurve zeigt, dass sich die Stickstoff-Bilanz nur unwesentlich änderte, dass dagegen die Calcium-Bilanz eine Tendenz zu deutlich positiven Werten zeigte. Die Blutwerte bezüglich des Stickstoffs waren zu Ende des Versuchs etwas höher. Der Calcium-Gehalt des Blutes sank etwas ab und wies eine grosse Schwankungsbreite ab. Darüber hinaus kann aber gesagt werden, dass das Mittel subjektiv gut vertragen wurde, und dass während der Behandlungsdauer keinerlei Nebenerscheinungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung

=====

Wir untersuchten die Wirkung von dem Präparat Nor-Androstenolonphenylpropionat Nor-TPP = Durabolin auf den Calcium- und Stickstoffhaushalt bei Osteoporose. Unser Versuch ergab eine positive Beeinflussung des Stickstoff- und Calcium-Stoffwechsels durch das Präparat. Jedoch muss gesagt werden, dass im Ganzen gesehen keine signifikante Erhöhung der Calcium- und Stickstoff-Bilanz und des Blut-Stickstoffgehaltes auftrat, und dass auch kein sehr bemerkenswerter Abfall des Blut-Calciumgehaltes zu beobachten war. Die Ursache hierfür dürfte sein, dass die angewandte Dosis für das weit fortgeschrittene Krankheitsbild, das eine sehr ausgeprägte negative Stickstoff- und Calcium-Bilanz aufwies, nicht ausreichend war, sodass man bei ähnlichen Fällen eine nochmalige Injektion von 100 mg verabreichen müsste, um eine dauerhafte Besserung der Krankheit zu erzielen.

Literatur-Verzeichnis

=====

1. Hershberger, L.H., Shipley, E.H. u. Meyer, R.K. :
Proc.Soc.Expr.Biol. u. Med. 83,175/53
2. Blasius, R., Käfer, K.u. W. Seitz :
Klin. Wschr. 35, 308, 1957
3. Overbeck, G.A. u. J. de Visser :
Acta endocr. 24,209 / 1957
4. Barnes, L.E., Stafford, R.O. Guild, Thole, L.C. und
Olse :
Endocrinology 50, 77 / 1957
5. Werff. T.Th., van der :
J. belge Radiolog. 39. 920 / 1956
6. Gerbrandy, J. u. H.B.A. Hellendoorn :
Ned. T. Geneesk 101, 1257 / 1957
7. Nowakowski, H. u. Parada, J. :
Dt. med. Wschr. 34, 1421 / 1958
8. Dorfman u. Shipley :
"The Androgens" , New York, 1956
9. Dommelen, C.K.V., van :
Ned. T. Geneesk . 100, III ,
2332 / 1956
10. Hartenbach, W. :
Münch. Med. Wschr. 98, 1657 / 1956
11. Hartenbach, W. :
Med. Klinik, 13-28, 491, / 1958
12. Jonxis, J.H.P., u. B.C. Maats :
Ned. T. Geneesk. 101, 389 / 1957
13. Lambillon, J. :
Brux. med. 37, 1476 / 1957

Schuster Kath. ♀, 70 Jh.



mg Ca im Blut

Schuster Kath. ♀, 70 Jh

100mg Durabolin

50 mg Durabolin

g Ca

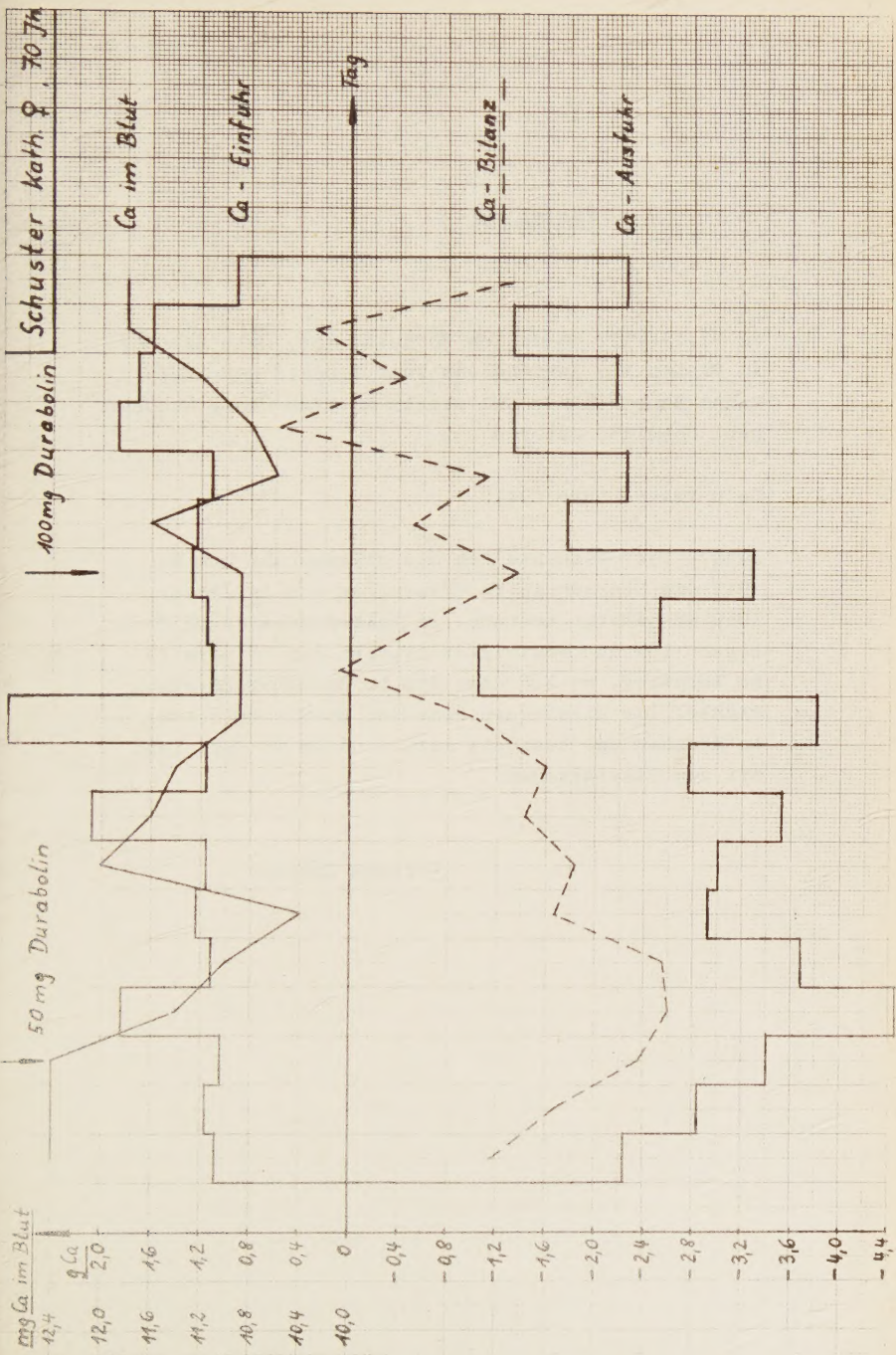
Ca im Blut

Ca - Einfuhr

Ca - Bilanz

Ca - Ausfuhr

Tag



Lebenslauf

Am 12.12.1931 wurde ich Christa, Ida, Dela Schöner in Bremen als zweites von fünf Kindern des Kaufmanns Hans Schöner und seiner Ehefrau Henny Schöner, geb. Schmidt, geboren.

Mein Vater starb 1947.

1939 - 1943 besuchte ich die Volksschule und ab 1943 die Oberschule in Bremen, wo ich im Januar 1952 das Abitur bestand. Im Sommersemester 1952 begann ich das Medizin-Studium an der Universität zu Würzburg, wo ich nach dem 5. Semester Physikum machte. Die klinischen Semester absolvierte ich in München und beendete mein Studium im Juli 1958 mit dem Staatsexamen.

Christa Schöner

